

第5回倉敷地区消化器フォーラム
2022年9月25日（水）

人生100年時代の健康長寿を目指した 新しい栄養学 ～新型コロナウイルス感染症時代のメッセージ～

京都府立医科大学大学院医学研究科
生体免疫栄養学講座
内藤裕二



COI開示：内藤裕二

発表内容に関連し、筆頭および共同発表者が開示すべきCOI関係にある企業等として、

- ①顧問：なし
- ②株保有・利益：なし
- ③特許使用料：なし
- ④講演料：武田薬品工業(株)、大塚製薬(株)、持田製薬(株)、ミヤリサン製薬(株)
- ⑤原稿料：(株)インテグレート
- ⑥受託研究・共同研究費：太陽化学(共同研究)、武田薬品工業(株)(受託件研究)
- ⑦奨学寄付金：EAファーマ(株)、日本化薬(株)
- ⑧寄附講座所属：太陽化学(株)
- ⑨贈答品などの報酬：なし



・農林水産省 農林水産研究推進事業委託プロジェクト研究「健康寿命延伸に向けた食品・食生活実現プロジェクト」令和3年度～7年度

人生100年時代の健康長寿を目指した新しい栄養学

1

2

3

4



日本人の平均寿命2021

厚生労働省2022年7月30日発表



87.57歳

祝 女性
(世界1位)
-0.17



81.47歳

男性
(世界3位)
-0.17



日本が長寿国になった理由

日本人がもともと健康な食品を摂取していたわけでも、日本に健康的な食事が伝統的に存在していたわけでもないのです。
明治時代以前の平均寿命は50歳程度と短命でした。

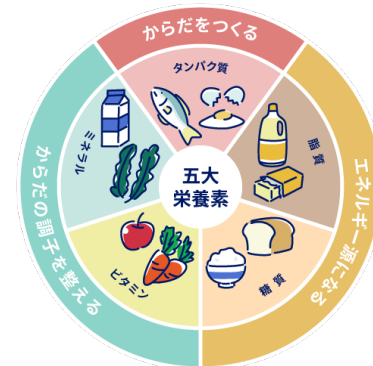


現在の日本人の健康的な食事は、もともとあったのではなく、栄養学を基本にした栄養・食生活改善の成果として手に入れたものです。

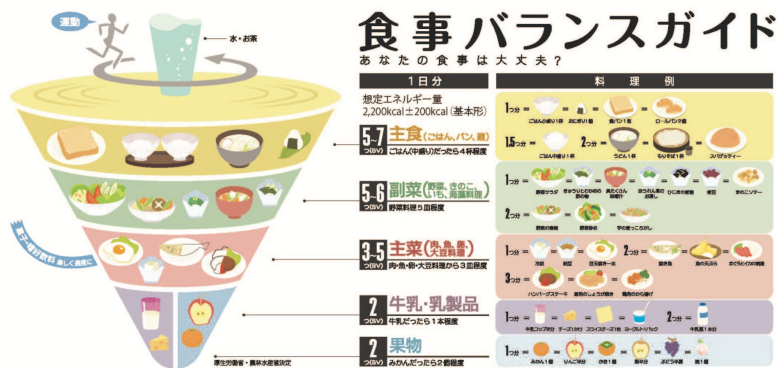


バランスのよい食事

食品に含まれる栄養素は、「糖質」、「タンパク質」、「脂質」、「ビタミン」、「ミネラル」の5つに分類される。すこやかな成長のためには、この5つの栄養素を食事から過不足なくとる工夫が必要。



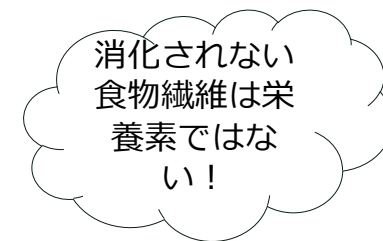
食事バランスガイド



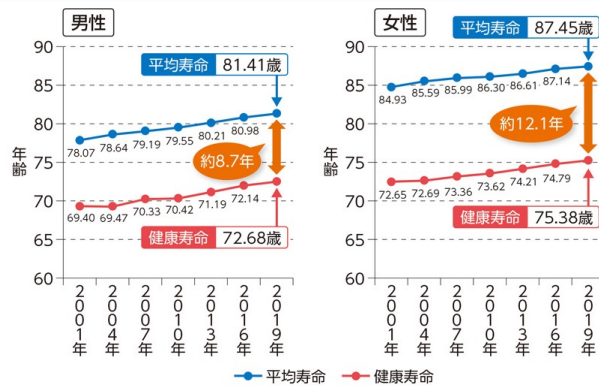
栄養学の常識？

食事や食品、その成分である栄養素がどのように生物の中で利用されたり影響しているかを研究する、栄養に関する学問。その**セントラルドグマ**。

消化
↓
吸収
↓
排泄 (代謝)



平均寿命と健康寿命の推移



厚生労働省令和3年(2021年)「第16回健康日本21(第二次)推進専門委員会」資料より。平均寿命の2001・04・07・13・16・19年は厚生労働省「簡易生命表」、2010年は「完全生命表」より

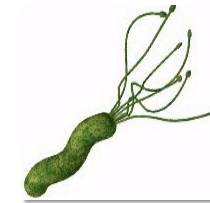
<https://gooday.nikkei.co.jp/atcl/report/22/042500021/051600003/?waad=ablZtgAI>

ヘリコクター・ピロリ菌

1982年、MarshallとWarrenにより初めてヒトの胃粘膜から分離培養(2005年、ノーベル生理学・医学賞)



Barry J. Marshall J. Robin Warren

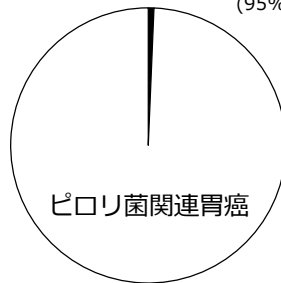


微好気性グラム陰性らせん状桿菌



胃癌とピロリ菌感染

日本におけるピロリ菌感染が関与しない胃癌 = ピロリ菌未感染胃癌 = **0.66%**
(95% 信頼区間0.41-1.01)

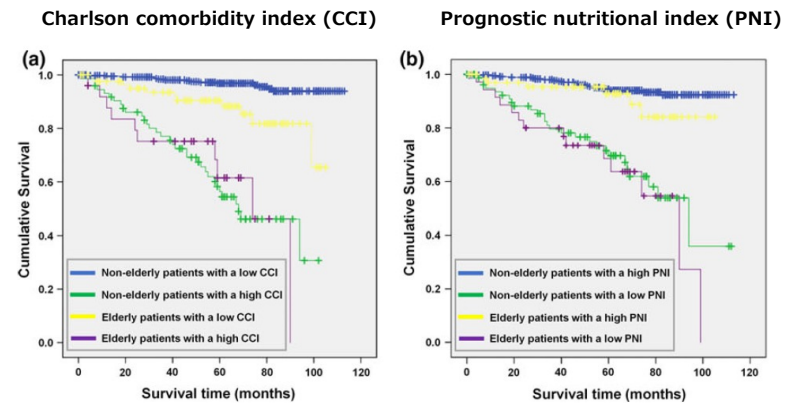


(広島大学で3,161例の胃癌についてピロリ菌感染を抗体、呼気試験、ウレアーゼ試験、検鏡、組織学的萎縮などからピロリ菌未感染と判断された胃癌は0.66%とされている。Matuso T et al. Helicobacter 2011, 16:415-9)



早期胃癌内視鏡治療後の生存率

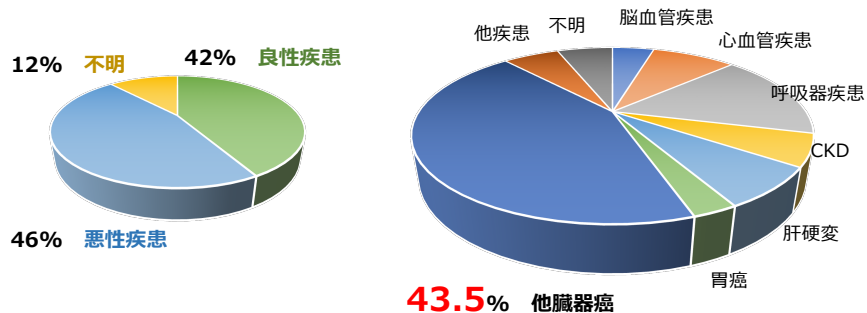
585 early gastric cancer patients received with endoscopic surgery (ESD)



Iwai N, et al. Dis Endosc 2018, 30: 616.

ESD手術を受けた585例の予後調査

5年以内死亡数 = 69例 (11.8%)



(肝細胞癌 9例、肺癌 4例、膵臓癌 4例、食道癌 3例、大腸癌 2例)

Iwai N, et al. Dis Endosc 2018, 30: 616.



Happiness → Well-being

Happinessとは単一的で持続しない瞬間的な幸せ
Well-beingとは持続可能で多面的な幸せ

SUSTAINABLE DEVELOPMENT GOALS

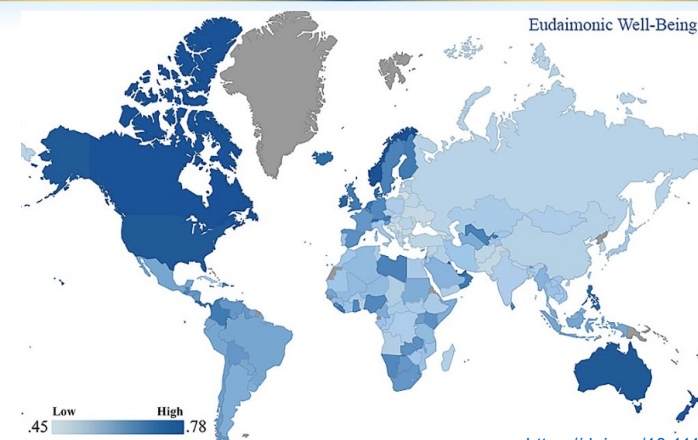


Well-beingとは？

直訳すると「幸福」「健康」という意味です。世界保健機関（WHO）憲章の健康についての定義と同様に、「病気ではないとか、弱っていないということではなく、肉体的にも、精神的にも、そして社会的にも、すべてが満たされた状態にある」状態を指して用いられます。



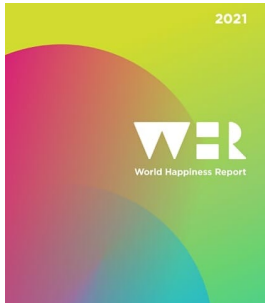
166カ国を対象としたWell-being調査



<https://doi.org/10.1111/bjop.12316>



世界幸福度ランキング



- ・ 社会的支援 (困ったときに頼れる親戚や友人がいるか)
- ・ 人生の選択の自由度
(人生の選択自由度に満足しているか)
- ・ 汚職・腐敗 (政府や企業内)
- ・ 社会の寛容度 (過去1カ月以内に寄付したか)
- ・ 一人あたりのGDP
- ・ 健康寿命

ウクライナ 98位、
ロシア 80位
アフガニスタン 146位

日本は2020年62位から**56位**



変化する栄養学

栄養欠乏時代の食物栄養学



栄養過剰時代の人間栄養学



人生100年時代の健康栄養学



nature
aging

ARTICLES

<https://doi.org/10.1038/s43587-021-00044-4>



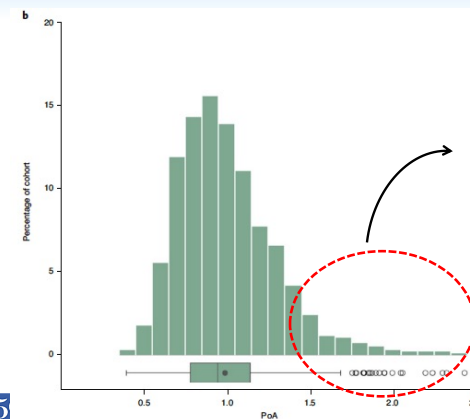
Disparities in the pace of biological aging among midlife adults of the same chronological age have implications for future frailty risk and policy

Maxwell L. Elliott¹, Avshalom Caspi^{1,2,3,4,5}, Renate M. Houts¹, Antony Ambler^{2,6}, Jonathan M. Broadbent⁷, Robert J. Hancox⁸, HonaLee Harrington¹, Sean Hogan⁶, Ross Keenan^{9,10}, Annchen Knott¹, Joan H. Leung^{11,12}, Tracy R. Melzer^{9,13}, Suzanne C. Purdy^{9,11,12}, Sandhya Ramrakha⁶, Leah S. Richmond-Rakerd¹⁴, Antoinette Righarts⁸, Karen Sugden¹, W. Murray Thomson⁷, Peter R. Thorne^{9,12,15}, Benjamin S. Williams¹, Graham Wilson⁶, Ahmad R. Hariri¹, Richie Poulton⁶ and Terrie E. Moffitt^{1,2,3,4,5}

NATURE AGING | VOL 1 | MARCH 2021 | 295-308 | www.nature.com/nataging



PoAが早い人の特徴



- ① 遅い歩行速度
- ② 弱い握力
- ③ 低いバランス能力
- ④ 視力・聴力の低下
- ⑤ 外見が老けた人
- ⑥ IQ検査のスコアが低い
- ⑦ 老化について否定的な人
- ⑧ 75歳まで生きられないと考える人
- ⑨ 脳表面積の増加

Elliott ML, et al. Nat Aging 2021, 1: 295-308.



年齢Age



暦年齢 (chronological age)

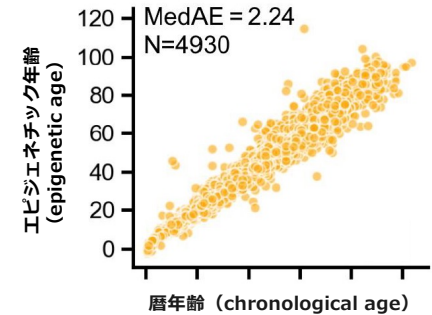
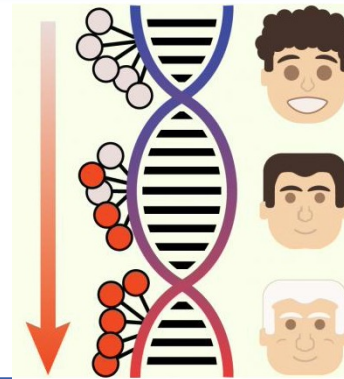
✓ 最もわかりやすく加齢を表す指標

生物学的年齢 (biological age)

✓ 老化の進行の程度を判定するには暦年齢とは別の老化指標が必要
✓ 加齢に伴う種々の臓器の機能の低下過程を反映し、身体機能低下から推定される生物学的年齢



生物学的年齢：DNAメチル化レベルを指標にした Epigenetic Aging Clock



測定法の開発と治療・予防法

食・運動・こころへの介入？

● 運動・筋骨格

● 健康な食

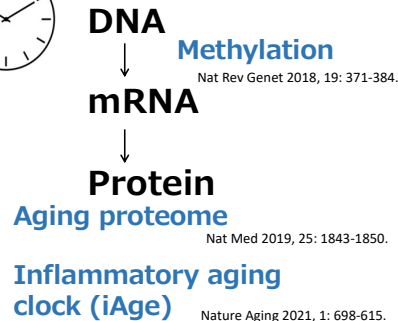
- ✓ 地中海食
- ✓ 日本食
- ✓ 抗炎症食
- ✓ カロリー制限

● 薬剤・機能性食因子

- ✓ Senolytics *1
- ✓ ポリフェノール類
- ✓ ワクチン*2
- ✓ グルタミンナーゼ1阻害薬*3



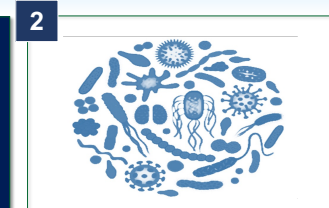
生物学的年齢をどのように測定するのか？



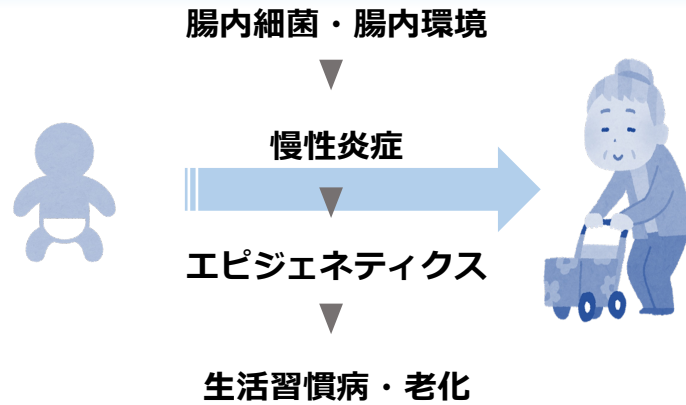
*1 J Intern Med 2020, 288: 518-536
*2 Nat Commun 2020, 11: 2482.
*3 Science 2021, 371: 265-270.

人生100年時代の健康長寿を目指した新しい栄養学

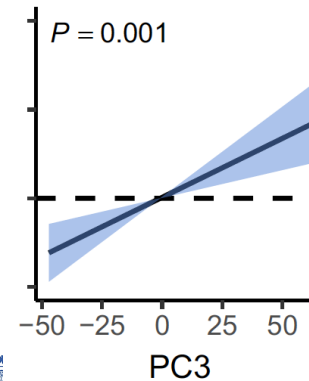
1 生物学的年齢を指標にした健康長寿戦略が提案されつつある。



慢性炎症と健康長寿に対するセントラルドグマ



PC3



- ✓ PC3と死亡率との相関は、年齢、性、BMI、喫煙、糖尿病、抗がん剤、免疫調整薬、高血圧、降圧薬に影響されない

The observation was robust to factors known to affect microbiome composition and mortality risk, i.e., age, sex, BMI, smoking, diabetes, use of antineoplastic or immunomodulating agents, systolic blood pressure and use of antihypertensive medication.

- ✓ 生活習慣などが異なる西部地区と東部地区でも同様に観察される
Moreover, the findings related to PC3 could be observed in independent samples of the Eastern and Western Finnish populations whose genetic backgrounds, lifestyles and life expectancies differ.

- ✓ PC3は常在細菌叢の腸内細菌科による影響が大きい

PC3 was driven by species of the Enterobacteriaceae family that are a part of the normal gut microbiome.

Salosensaari A, et al. Nat Commun 2021, 12: 2671.

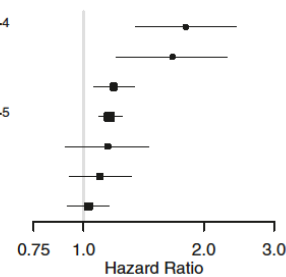


腸内細菌科細菌が多いと15年以内死亡率が高い

The association between Enterobacteriaceae abundance and cause-specific mortality.

Cox hazard ratios and 95% confidence intervals

Cause of Death	Deaths	HR	FDR
Gastrointestinal	36	1.80 (1.35–2.41)	2.2×10^{-4}
Respiratory	31	1.67 (1.21–2.29)	0.004
Cancer	238	1.19 (1.06–1.34)	0.007
All	729	1.16 (1.09–1.25)	9.5×10^{-5}
Neurological	60	1.15 (0.90–1.46)	0.333
Other	110	1.10 (0.92–1.32)	0.333
Cardiovascular	254	1.03 (0.91–1.16)	0.633



Salosensaari A, et al. Nat Commun 2021, 12: 2671.



腸内細菌科？

Proteobacteria門
Enterobacterales目
Enterobacteriaceae科

- グラム陰性の桿菌である。
- 通性嫌気性で、ブドウ糖を発酵して酸とガス（二酸化炭素および水素）を産生する。
- 硝酸塩を還元して亜硝酸にする。

- *Escherichia*
- *Klebsiella*
- *Proteus*
- *Salmonella*
- *Serratia*
- *Shigella*
- *Yersinia*



京丹後長寿コホート研究

京丹後市は長寿の町?

日本は世界でも有数の長寿国です。その中でも、100歳以上の“百寿者”が多い地域として注目されているのが京都府北部にある、京丹後市です。人口あたりの“百寿者”の比率が全国平均の3倍以上と高く、元気な高齢者が多く住んでいます。



京丹後市

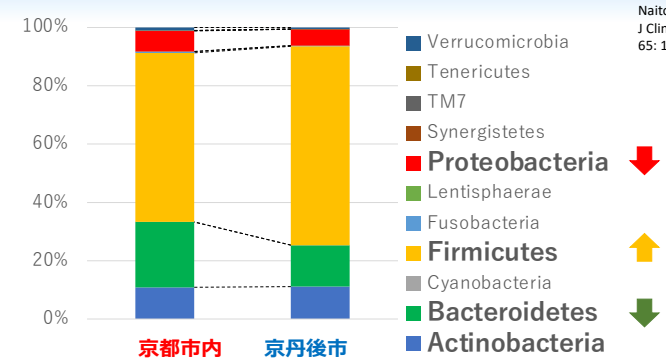
100歳超が3倍以上*



*全国平均と比べて約3.3倍(2021年9月時点)



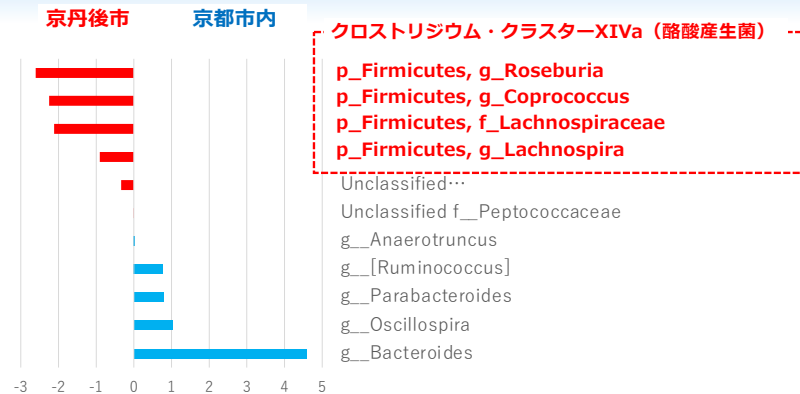
京丹後 vs 京都市内 : 腸内フローラ比較 (門)



京丹後では、京都市内と比較して、プロテオバクテリア門、バクテロイデス門が減少し、ファーミキューテス門が増加していた。



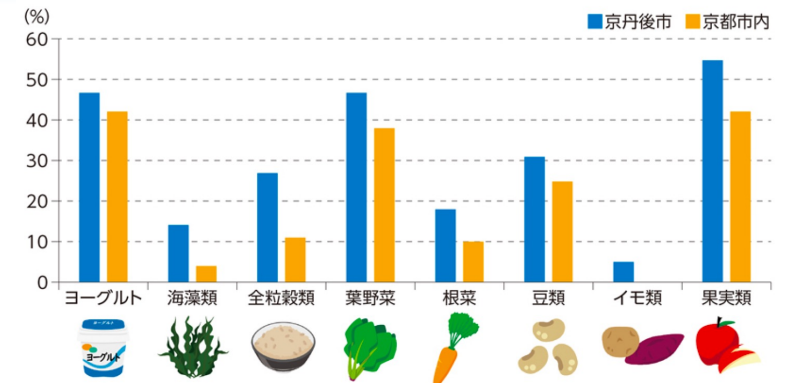
京丹後 vs 京都市内 : 腸内フローラ比較 (属)



Naito Y et al. J Clin Biochem Nutr 2019, 65: 125-131.

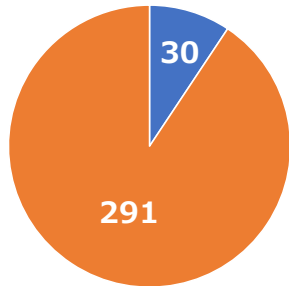


さまざまな食材を“毎日”摂取する



京丹後では身体機能低下が少ない

身体機能低下 = 9.3% (男性15、女性15)



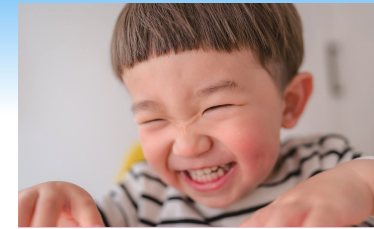
健常者

{ 握力低下 = 28
歩行速度低下 = 7

Diagnostic criteria of physical function

- ① Grip strength : Male <28kg, Female <18kg
- ② Maximum walking speed < 1.0m/s

Chen LK, et al. J Am Med Dir Assoc. 2020

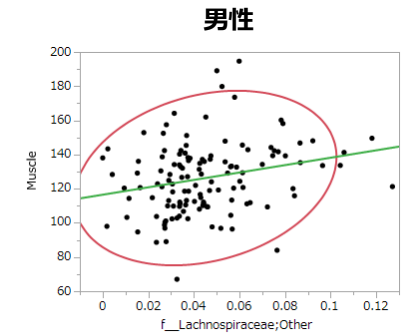


ラクノスピラ菌 (酪酸産生菌) が多いほど筋肉量が多い傾向

酪酸菌を増やせば
健康・長寿になれる

長寿や免疫に効果があり、最近ではコロナとの関連性でも注目される酪酸産生菌。その性質や、効率的な増やし方をわかりやすく解説!

今話題の酪酸・酪酸菌のすべてが分かる!



著者作成

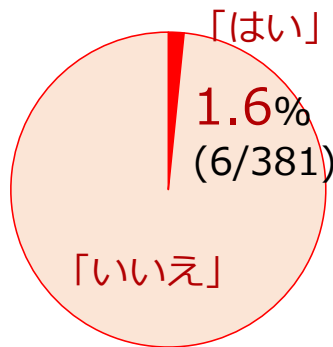
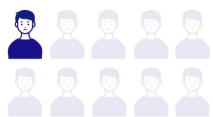
京丹後健康調査では、

- 2017~2018年に第1回健康調査、検診を実施

「インフルエンザに罹患したり、肺炎で入院したことがありますか？」

- 2020年6月に健康状態に対するアンケートを実施

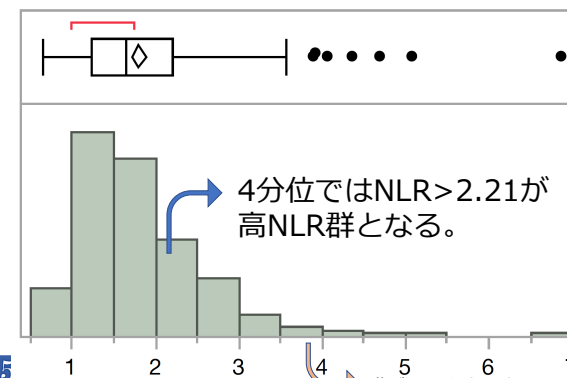
2018/19シーズン 約10人に1人が発病



<https://influ.help/infographics/>



京丹後高齢者 (N=318) の好中球/リンパ球の比 (NLR)



平均	1.7946167
標準偏差	0.7774922
平均の標準誤差	0.0435996
平均の上側95%	1.8803979
平均の下側95%	1.7088356
N	318

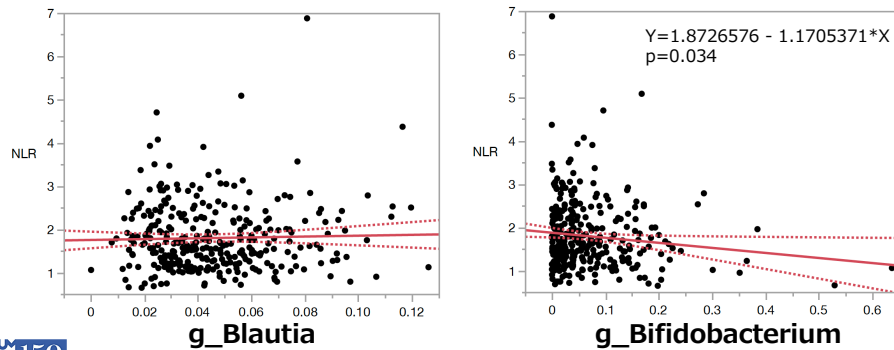
4分位ではNLR > 2.21が高NLR群となる。

膵がんの臨床研究ではNLR > 3.83が高NLR群 (予後不良)

Iwai N, et al. Sci Rep 2020, 10: 18758



NLRとBlautia、Bifidobacterium占有率

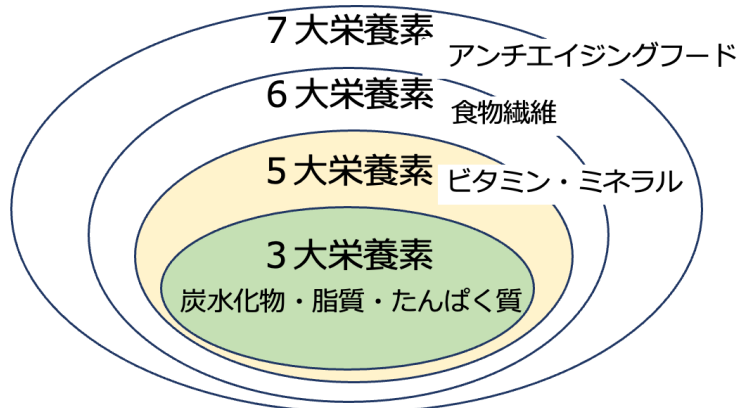


人生100年時代の健康長寿を目指した新しい栄養学

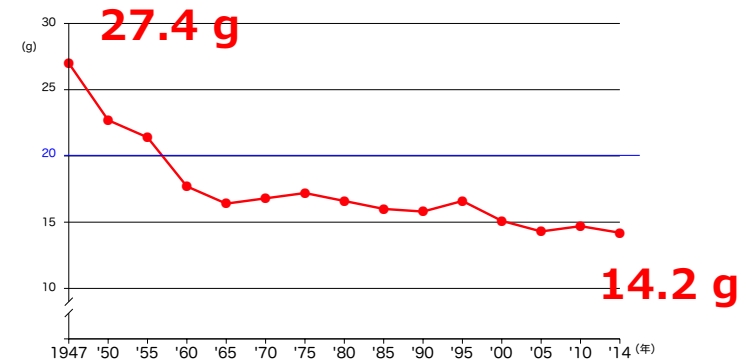
- 1 生物学的年齢を指標にした健康長寿戦略が提案されつつある。
- 2 腸内細菌叢の多様性が健康長寿の予測マーカーとして有用。



アンチエイジングフード

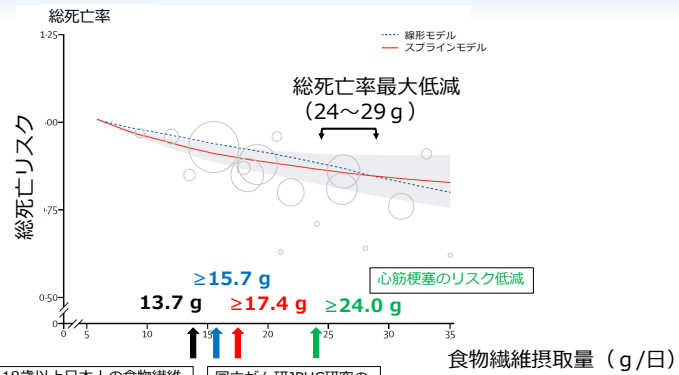


本邦では食物繊維の摂取が低下している



日本人の食事摂取基準 (2015年版)

食物繊維摂取量と総死亡リスク、日本と世界の現状

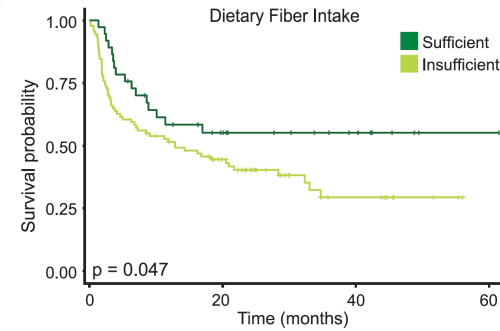


18歳以上日本人の食物繊維摂取量中央値（日本人の食事摂取基準2020年版策定検討会報告書より）

国立がん研JPHC研究の男性最高値群と女性最高値群の摂取量



免疫チェックポイント阻害剤で治療中の悪性黒色腫患者の予後に食物繊維摂取量が影響する



Sufficient $\geq 20\text{g/day}$
Insufficient $< 20\text{g/day}$

20g/日以上
食物繊維摂取が必要！

Number at risk				
0	20	40	60	
37(29%)	15	8	0	
91(71%)	33	7	1	

Spencer CN, et al. Science 2021, 374 : 1632-1640.



食物繊維摂取量と生活習慣病予防

食物繊維摂取量は、数多くの生活習慣病の発症率又は死亡率との関連が検討されており、メタ・アナリシスによって数多くの疾患と有意な負の関連が報告されている希な栄養素である。

- 総死亡率
- 心筋梗塞の発症及び死亡
- 脳卒中の発症
- 循環器疾患の発症及び死亡
- 2型糖尿病の発症
- 乳がんの発症
- 胃がんの発症
- 大腸がんの発症

日本人の食事摂取基準(2020年版)



サルコペニア肥満？

高齢者を対象とした文京ヘルスタディー

文京区在住高齢者1,615名を対象とした調査

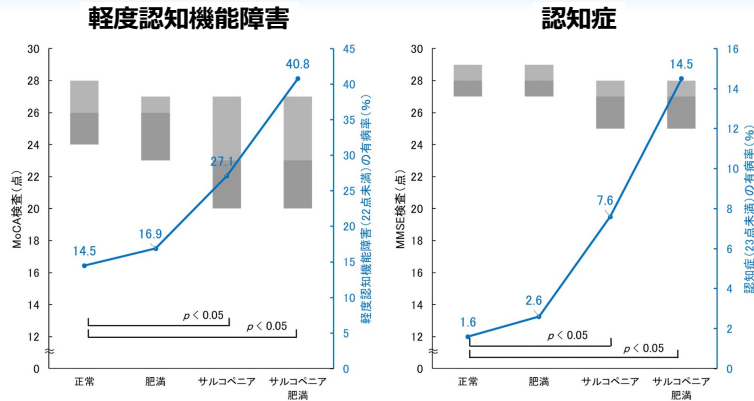


肥満 (BMIが 25kg/m^2 以上)
+
サルコペニア
(握力が弱い: 男性 28kg 、女性 18kg 未満)



Someya Y, et al. Clin Nutr 2022, 41: 1046-1051.

サルコペニア肥満は軽度認知機能障害や認知症のリスクが高い



Someya Y, et al. Clin Nutr 2022, 41: 1046-1051.

Article

Partially Hydrolyzed Guar Gum Suppresses the Development of Sarcopenic Obesity

Takuro Okamura; Masahide Hamaguchi; Jun Mori; Mihoko Yamaguchi; Katsura Mizushima; Aya Abe; Makoto Ozeki; Ryoichi Sasano; Yuji Naito; and Michiaki Fukui*

IF=4.008

サルコペニア肥満モデル

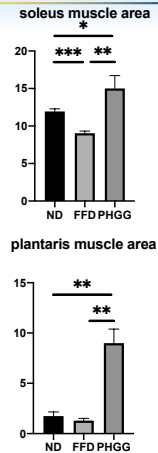
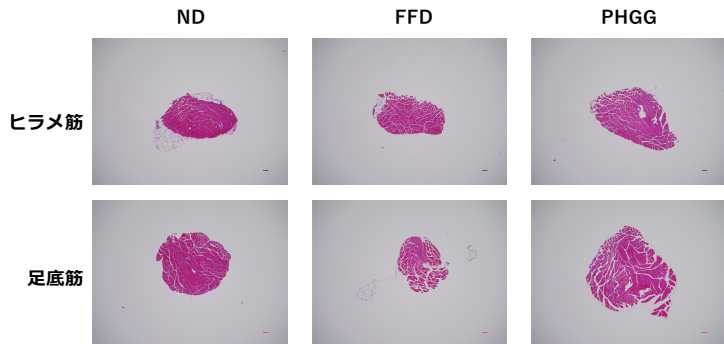


db/dbマウス



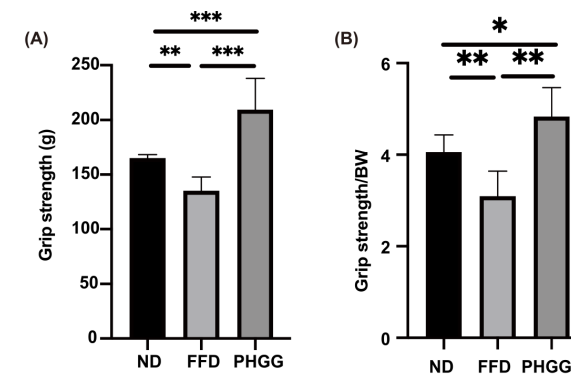
Nutrients 2022, 14: 1157.

水溶性食物繊維によりサルコペニア肥満マウスの筋量減少は有意に改善した



Okamura t, et al. Nutrients 2022, 14: 1157.

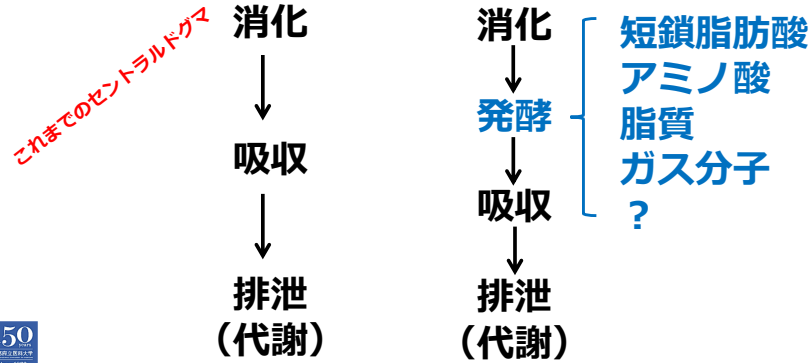
水溶性食物繊維はサルコペニア肥満マウスの握力低下にも有効




Okamura T, et al. Nutrients 2022, 14: 1157

栄養学の新常識？

食事や食品、その成分である栄養素がどのように生物の中で利用されたり影響しているかを研究する、栄養に関する学問。



人生100年時代の健康長寿を目指した新しい栄養学

- 1 生物学的年齢を指標にした健康長寿戦略が提案されつつある。
- 2 腸内細菌叢の多様性が健康長寿の予測マーカーとして有用。
- 3 食物繊維による発酵はアンチエイジングに関与。
- 4 



新しい老化の特徴: a 2022 Copenhagen ageing meeting summary

Cell. 2013; 153:1194–217.

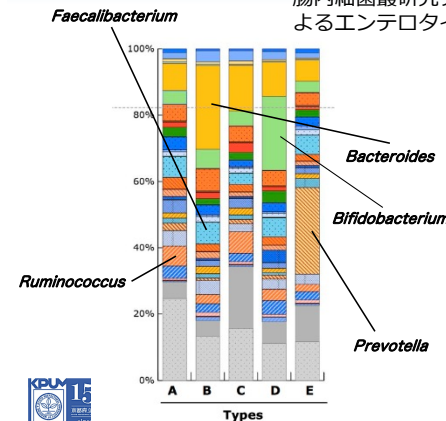


Schmauck-Medina T, et al. Aging 2022, 13: 6829.



日本人エンテロタイプ5型：腸内細菌叢構成・組成

腸内細菌叢研究データベース (1,803人) の統合的解析によるエンテロタイプ分類



- Type A : R type
(Ruminococcus科が多い)
- Type B : B1 type
(Bacteroidesが多い+Faecalibacteriumが多い)
- Type C : B2 type
(Bacteroidesが多い+Faecalibacteriumが少ない)
- Type D : Bif type
(Bifidobacteriumが多い)
- Type E : P type
(Prevotellaが多い)

Takagi T, et al. Microorganisms 2022, 10: 664. (特願2021-106050)



日本人エンテロタイプ5型

E type 「ヘルシー食タイプ」

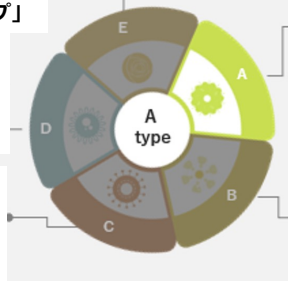
【特徴的な菌】プレボテラ属が多いタイプです
【食事傾向】脂肪の摂取が少なく、栄養素をバランスよく摂取している傾向にあります。

D type 「たんぱく・脂肪・糖タイプ」

【特徴的な菌】ビフィドバクテリウム属、ストレプトコッカス属が平均より大幅に多いタイプです。
【食事傾向】たんぱく質、脂質、砂糖の摂取が多い傾向にあります。

C type 「アンバランス食タイプ」

【特徴的な菌】バクテロイデス属が多く、フィーカリバクテリウム属が少ないタイプです。
【食事傾向】炭水化物に偏りがちで、他の栄養素が不足している傾向にあります。



A type 「たんぱく・脂肪タイプ」

【特徴的な菌】ルミノコッカス科、ストレプトコッカス属が多いタイプです。
【食事傾向】動物性たんぱく質、脂質の摂取が多い傾向にあります。

B type 「バランス食タイプ」

【特徴的な菌】バクテロイデス属、フィーカリバクテリウム属が多いタイプです。
【食事傾向】三大栄養素をバランスよく摂取している傾向にあります。

Takagi T, et al. Microorganisms 2022, 10: 664.

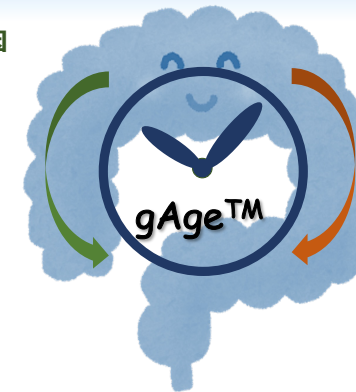
腸年齢 : gAge™ (ジーエイジ、gut clock of aging)

gAgeを維持・戻す要因

- 腸内細菌の多様性の増加
- 細菌代謝物
 - ポリアミン
 - 短鎖脂肪酸
 - 胆汁酸
 - アミノ酸
- 健康的な食生活
 - 地中海食
 - 日本食
 - 抗炎症食
 - カロリー制限
- 身体活動度

gAgeを進める要因

- 腸内細菌の多様性低下
- 酪酸産生菌の減少
- ビフィズス菌の減少
- 不健康な食事
 - 高脂肪食
 - 高単糖食
 - 高塩分食
- 抗生物質、胃酸分泌抑制薬
- 環境汚染物質
- 食品添加物、人工甘味料
- 都市化、工業化



<https://www.gut-clock-gage.com>

生物学的年齢を指標にした抗加齢医療の実現

腸内細菌-慢性炎症を基盤にした生物学的年齢のセンシング



抗加齢医療の実践と健康長寿社会の実現



抗加齢医療の推進モデル



人生100年時代の健康長寿を目指した新しい栄養学

- 生物学的年齢を指標にした健康長寿戦略が提案されつつある。
- 腸内細菌叢の多様性が健康長寿の予測マーカーとして有用。
- 食物繊維による発酵はアンチエイジングに関与。
- 腸内細菌、その代謝物から科学的腸年齢 (gAge、ジーエイジ) を提案。

